

Revisión GRADE de Ensayos Clínicos y Estudios de Cohortes que contienen resultados en salud con vacunas contra meningococo B, administradas a niños de 0 a 12 meses de edad. [Actualizada a 8-marzo-2019]

Marta Cara Rodríguez, Galo A Sánchez Robles. Página web evalmed.es, 14-may-2019. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-grade-de-ensayos-clinicos-y-est-de-cohortes-que-contienen-resultados-en-salud-con-vacunas-frente-a-meningococo-b-administradas-a-ninos-de-0-a-12-meses-de-edad-actualizada-a-8-marzo-2019-marta-cara-rodriguez-y-oficina-eval-mtos-del-ses>

Conflictos de intereses: Los dos autores declaran no tener conflictos de intereses, según los cinco apartados de los que consta el Formulario del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para la declaración de potenciales conflictos de intereses.

Abreviaturas: **4CMenB:** vacuna tetravalente contra 4 antígenos de meningococo B; **MenB-FHbp:** vacuna bivalente contra 2 antígenos de meningococo B; **AEMyPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **CDC** (Centers for Disease Control And Prevention): Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos; **CMBD:** conjunto mínimo básico de datos de cada paciente atendido en cada hospital de España; **ECA:** estudio aleatorizado con grupo control; **ELISA** (enzyme-linked immunosorbent assay): ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; **EMA** (European Medicines Agency): Agencia Europea de Medicamentos; **EMI:** enfermedad meningocócica invasiva; **Enf MenB:** enfermedad meningocócica B; **FDA** (Food and Drug Administration): Agencia de Estados Unidos para medicamentos y alimentos; **HR:** hazard ratio; **hSBA** (human serum bactericidal assay): Ensayo bactericida en suero tras adición de complemento humano; **IC 95%:** intervalo con un nivel de confianza del 95%; **ITT:** análisis por intención de tratar; **MenB:** meningococo B; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más que sin tratar; **PCR** (polymerase chain reaction): reacción en cadena de la polimerasa; **PP:** análisis por protocolo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

NOTA: Todos los intervalos están calculados para un nivel de confianza del 95% (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro. El término “tasa” se refiere a la incidencia de casos por 100.000 personas-año, salvo que se indique expresamente otra.

INTRODUCCIÓN

Neisseria meningitidis es el microorganismo responsable de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), que afecta mayormente a niños entre los 3 y 12 meses de edad, seguidos por el grupo de adolescentes. De los 13 serogrupos conocidos de *N. meningitidis*, sólo seis (A, B, C, W-135, X e Y) se han identificado como responsables de EMI, que es de alta gravedad, mortalidad y con posibilidad de dejar secuelas, cuya causa principal actualmente es el serogrupo B en la franja etaria de 0 a 4 años.

LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS: GRADO DE AVERSIÓN O CALIDAD Y CANTIDAD DEL PROBLEMA

Según los datos que nos han sido proporcionados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, del Instituto de Salud Carlos III en España, en el período de 1999-2017, la tasa/100.000 anual promedio de casos y mortalidad por enfermedad meningocócica B han sido respectivamente 0,84 y 0,10. Por su parte, en el período 1999-2016, la tasa/100.000 anual promedio de defunciones por todas las causas ha sido 866. Estos datos los mostramos en la **tabla 1**, distribuyéndolos en seis tramos de edad. Podemos observar también que ese período 1999-2017 la letalidad promedio en España de enfermedad meningocócica B ha sido del 12% para todas las edades, y del 9% específicamente para la franja etaria de 0 a 1 años. Y, para contextualizar las muertes específicas frente a las totales, se ha producido 1 muerte por enfermedad meningocócica B de cada 8.432 muertes por todas las causas, y 1 de cada 225 en la franja de 0 a 1 años.

Tabla 1: Tasas por 100.000 de casos y defunciones por enfermedad meningocócica B, España 1999-17, y comparación con las tasas de Mortalidad por todas las causas 1999-16.

Tramos de edad	Tasa anual promedio de casos de enfermedad meningocócica B, España 1999-17 (*)	Tasa anual promedio de defunciones por enfermedad meningocócica B, España 1999-17 (*)	Tasa anual de Mortalidad por todas las causas, España 1999-2016 (**)
00-01 año	17,52	1,57	352
01-04 años	5,74	0,56	20
05-09 años	1,78	0,13	11
10-14 años	0,92	0,07	12
15 y más años	0,36	0,06	1010
Todas las edades	0,84	0,10	866

(*) Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III.

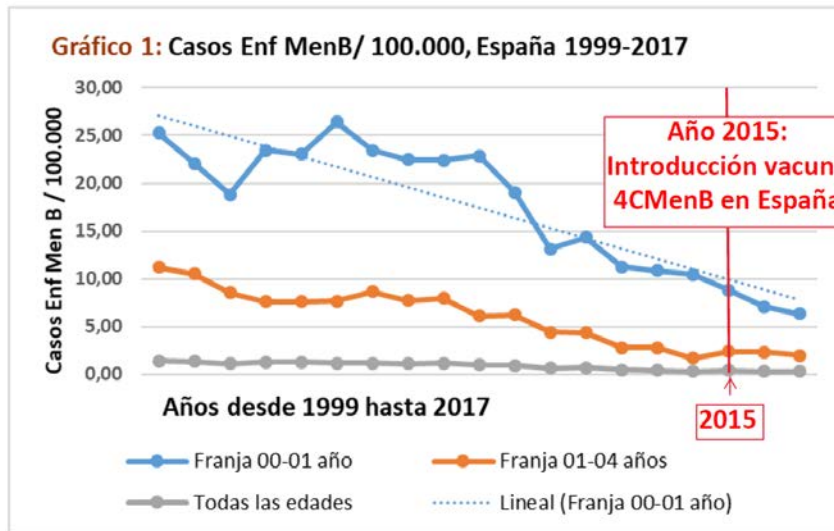
(**) Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 22-abr-2019]

Al analizar año por año, en la **tabla 2** y en el **gráfico 1** observamos en este período 1999 a 2017 una tendencia descendente en el número de casos de enfermedad meningocócica B en todos los grupos etarios.

Tabla 2: Casos de enfermedad meningocócica B/ 100.000 habitantes, en España 1999-2017 (*).

	00-01 año	01-04 años	05-09 años	10-14 años	15 y más años	Todas las edades
1999	25,25	11,19	3,87	1,59	0,54	1,37
2000	22,09	10,52	4,35	2,23	0,51	1,36
2001	18,80	8,53	3,13	1,14	0,48	1,11
2002	23,44	7,61	2,93	1,66	0,61	1,26
2003	23,07	7,58	3,37	2,22	0,55	1,27
2004	26,42	7,66	2,45	0,90	0,48	1,14
2005	23,45	8,65	1,89	1,00	0,49	1,15
2006	22,46	7,71	2,22	0,82	0,47	1,10
2007	22,38	7,98	2,19	1,05	0,51	1,16
2008	22,86	6,10	1,85	0,81	0,40	0,98
2009	19,07	6,21	1,84	1,18	0,35	0,92
2010	13,13	4,43	1,16	0,56	0,27	0,64
2011	14,32	4,38	1,64	0,50	0,28	0,68
2012	11,26	2,82	0,66	0,54	0,20	0,46
2013	10,84	2,79	0,69	0,27	0,18	0,42
2014	10,47	1,66	0,48	0,17	0,13	0,31
2015	8,85	2,38	0,52	0,47	0,20	0,39
2016	7,07	2,33	0,57	0,30	0,13	0,31
2017	6,31	1,97	0,12	0,29	0,19	0,31

(*) Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III.



Las secuelas más frecuentemente descritas de EMI son déficits neurológico, auditivo, motor y visual; convulsiones, problemas del comportamiento, dolor crónico, cicatrices e incluso, amputación de extremidades. De las secuelas por enfermedad meningocócica B, Goicoechea y col publicaron un estudio transversal en niños de 0 a 14 años de la Comunidad de Valencia, en el quinquenio 1996-2000. De los 177 casos de enfermedad meningocócica B, hubo 6 muertes (3,4%), y se produjeron secuelas físicas o neurológicas en 15 niños (8,5%) (1), cuya distribución se muestra en la **tabla 3**. Otro estudio transversal del sexenio 2008-13 en la red MENDICOS, que reunía 36 hospitales españoles, registró 458 casos de enfermedad meningocócica invasiva en niños de 0 a 14 años, con 16 muertes (3,5%), 23 con secuelas neurológicas (5%) y 39 con secuelas físicas (8%) (2). Los autores no distribuyeron por serotipos.

Tabla 3: Secuelas tras 177 casos de enfermedad meningocócica B en niños de 0 a 14 años, en la Comunidad de Valencia en el quinquenio 1996-2000 (*).

	Nº secuelas	%/ total
Sordera	4	22%
Pérdida de visión	1	6%
Trastornos conducta	1	6%
Alteración TAC	2	11%
Alteración motora	3	17%
Lesiones cutáneas	6	33%
Insuficiencia renal crónica	1	6%
	18 (en 15 niños) (**)	

(*) Goicoechea Sáez M, Fullana Montoro AM, Momparler Carrasco P, Redondo Gallego MJ, et al. Evolución de la enfermedad meningocócica en población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Efectividad de la vacunación antimeningocócica A+B. Rev Esp Salud Publica. 2003 Jan-Feb;77(1):125-42.

(**) Las secuelas físicas y neurológicas por Enf Men B se produjeron en el 8,5% de los niños (15 niños / 177 casos).

Para toda esta calidad y cantidad de problema, en agosto de 2014 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó la comercialización de la vacuna 4CMenB (Bexsero®) frente a meningococo del serogrupo B, para administración en niños desde los 2 meses de edad, basándose en la inducción de anticuerpos funcionales bactericidas en suero frente a los 4 antígenos de la vacuna, medida *in vitro* mediante el hSBA (ensayo bactericida en suero tras adición de complemento humano), pero no sobre la reducción en la incidencia de enfermedad

meningocócica B mediante ensayo clínico, justificándolo en que la baja incidencia basal exigiría una muestra enorme. Esta vacuna contiene Vesículas de membrana externa (VME) de *N. meningitidis* serogrupo B, cepa NZ98/254, utilizada en el brote de enfermedad meningocócica en Nueva Zelanda de 1991 y en Normandía entre 2006 y 2009, que contiene la porina A (PorA) 1.4 como antígeno inmunodominante, más tres lipoproteínas que se expresan en la superficie bacteriana: a) Proteína de unión al factor H del complemento humano (fHbp), que expresan la mayoría de los aislamientos de meningococos en países occidentales; b) Proteína de adhesión A (NadA variante 3.1), porque el gen que codifica esta lipoproteína se encuentra entre un 5% y un 50% de las cepas invasoras de meningococo y tiene cinco variantes que a su vez engloban diferentes variantes peptídicas; y c) Antígeno de unión a la heparina (NHBA variante 2), que expresan la mayoría de las cepas y dispone de 1.057 variantes peptídicas descritas (3).

Posteriormente la EMA también autorizó la comercialización de la vacuna bivalente MenB-FHbp (Trumenba®) para administración en adolescentes, basándose igualmente en la inducción de anticuerpos bactericidas mediante hSBA. Esta vacuna se compone de dos variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), cada una de ellas perteneciente a una de las dos subfamilias genéticamente diferenciadas, A y B, que se expresa en la superficie bacteriana en al menos el 96% de los aislamientos europeos de MenB (3).

En España la dispensación de la vacuna 4CmenB inicialmente se restringió al ámbito hospitalario, pero en octubre de 2015 pasó a dispensación con receta en oficina de farmacia. En septiembre de 2015, el Reino Unido fue el primer país en introducir esta vacuna en un programa de inmunización infantil nacional, financiada con fondos públicos, lo cual supuso la primera oportunidad de diseñar e implementar un estudio observacional para estudiar los resultados en salud, concretamente la reducción de la incidencia de enfermedad meningocócica B, y quizás también de las muertes por esa causa.

MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS SÉRICOS INDUCIDOS POR LA VACUNA

La concentración o título de anticuerpos inducidos por las vacunas frente a los diferentes serogrupos de meningococo se mide mediante la prueba de anticuerpos bactericidas en suero SBA (Serum Bactericidal Antibody Assay), que necesita la adición de complemento, ya sea humano (hSBA) o de conejo.

El origen de los SBA (anticuerpos bactericidas en suero) surgió en los años 60 durante un brote de enfermedad meningocócica invasiva C en una base militar. Goldschneider y colaboradores determinaron la concentración de anticuerpos funcionales circulantes en suero mediante esta prueba.

El SBA determina la capacidad de los anticuerpos para lisar *in vitro* a las bacterias en presencia del complemento. En esta prueba de diluciones seriadas del suero, se consideran títulos positivos los que disminuyen \geq del 50% en las unidades formadoras de colonias (UFC) por mL de un cultivo de bacterias. El equipo investigador en ese estudio determinó que la protección frente a la enfermedad se alcanzaba con una titulación mínima de 1:4 (es decir 1 volumen de suero diluido en 4 o menos volúmenes de suero fisiológico).

Dada la necesidad de reunir los datos de resultados en salud hasta hoy, y de intentar conocer los valores predictivo positivo y negativo del título de anticuerpos (variable intermedia) frente al resultado fáctico de casos y mortalidad específica (variable de resultado final, gold estándar), llevamos a cabo la presente revisión mediante la metodología GRADE, porque ésta es la mejor actualmente para la evaluación de las vacunas y otras intervenciones de salud pública (4-6), no sólo para estimar la validez de la evidencia, sino para combinar los resultados adecuadamente cuando no hay heterogeneidad clínica o estadística.

RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL USUARIO INFORMADO Y AUTÓNOMO (O SU REPRESENTANTE)

Los resultados en salud que importan a los padres que hablan en nombre de los niños susceptibles de recibir la vacuna son los que mostramos en la **tabla 4**. El número ordinal de importancia que le otorgan los usuarios a cada resultado en salud es el grado de aversión al riesgo.

Tabla 4: Resultados en salud que importan al usuario o su/s representante/s.		
¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	Variables de resultados en salud
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por Enfermedad meningocócica invasiva
	9	Mortalidad por Enfermedad meningocócica B
	8	Casos de Enfermedad meningocócica invasiva
	8	Casos de Enfermedad meningocócica B
	9	Secuelas físicas o neurológicas por Enfermedad meningocócica B (incapacitantes o no incapacitantes)
Aumento del riesgo basal	8	Efectos adversos graves
	8	Efectos adversos moderados

(*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: 1) Para las variables de beneficios esperables: revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos y estudios de cohortes. **2) Para los riesgos añadidos:** a) síntesis narrativa de los resultados encontrados en los ensayos clínicos y estudios observacionales; y b) síntesis de las notificaciones de sospechas de efectos adversos graves desde informes de Farmacovigilancia.

Criterios de inclusión de nuestra búsqueda para las variables de beneficios y riesgos añadidos: Ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes, además de informes de farmacovigilancia activa, con una vacuna contra meningococo B, administrada a niños, que analicen o informen de uno o más de los resultados en salud de la **tabla 4**; a saber: a) Casos de enfermedad meningocócica y meningocócica B; b) Mortalidad por las mismas causas del apartado anterior; c) Mortalidad por cualquier causa; d) Secuelas por enfermedad meningocócica B; y e) Efectos adversos graves y moderados.

Para localizar los ensayos clínicos y estudios observacionales en Medline, a través de PUBMED, utilizamos un primer motor con la siguiente estrategia de búsqueda hasta el 8-mar-2019: *((child or infant) AND (meningococcal B vaccin* OR *MenB* OR B meningococcal disease) AND (invasive* meningococcal disease* OR disabilit* OR death* OR mortalit* OR complication* OR effectiveness OR Neisseria meningitidis Serogroup B) NOT (meningococcal C vaccin*))*. En la actualización a 8-mar-2019 se obtienen 809 artículos. Al añadir únicamente el filtro “Clinical trial”, 61 artículos. Al añadir únicamente el filtro “Observational study”, 9 artículos.

Para la posibilidad de ampliar la búsqueda a estudios de farmacovigilancia activa (para localizar efectos adversos en la vida real), practicamos un segundo motor con la siguiente estrategia de búsqueda hasta el 8-mar-2019: *((child or infant) AND (meningococcal B vaccin* OR *MenB* OR B meningococcal disease) AND (surveillanc*) NOT (meningococcal C*))*. En la

actualización a 8-mar-2019 se obtienen 234 artículos. Al añadir únicamente el filtro “Publication dates” de 1-jun-2016 a 8-mar-2019, 35 artículos.

Y para la posibilidad de ampliar la búsqueda del efecto real de la vacuna a estudios de coste-efectividad, practicamos un tercer motor con la siguiente estrategia de búsqueda hasta el 8-mar-2019: *((child or infant) AND (meningococcal B vaccin* OR *MenB* OR B meningococcal disease) AND (cost-effectiveness) NOT (meningococcal C*))*. En la actualización a 8-mar-2019 se obtienen 37 artículos.

Análisis estadístico y síntesis de los resultados: Asumimos una significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de p (dos colas) para las diferencias mediante el test t para variables cuantitativas (7), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (7), o el test exacto de Fisher (8), cuando no le es de aplicación el anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas, utilizamos la calculadora de la Web evalmed.es de variables dicotómicas (7), que obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el método de Wilson, y el NNT como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.3) de la Colaboración Cochrane (9) para calcular su riesgo relativo (RR) combinado en el modo de efectos aleatorios (y también de efectos fijos, para análisis de sensibilidad), con cálculo de la I^2 para expresar la heterogeneidad estadística entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis), los calculamos para un nivel de confianza del 95%. (IC 95%). El RR obtenido de cada variable se lo aplicamos la incidencia del grupo de control de la población representada en el metaanálisis para calcular la RAR y el NNT que le corresponden por año y por el número de años combinado de todos los ensayos. Y hacemos lo mismo sobre el riesgo basal de la población española en el mismo tramo de edad representado en el metaanálisis para obtener asimismo sus correspondientes RAR y el NNT.

Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad clínica o muy alta heterogeneidad estadística en su índice de heterogeneidad I^2 , no expresamos su resultado combinado mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus frecuencias, medias o medianas, con sus intervalos de confianza o rangos respectivamente. Una variable está afectada por heterogeneidad clínica cuando hay heterogeneidad en la definición, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia (10). Una variable está afectada por una alta heterogeneidad estadística cuando la I^2 es mayor del 75% (11).

ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS

De los 61 artículos obtenidos con el primer motor tras aplicar el filtro “Clinical trial”: **a) se excluyen 47** por no ser ensayos clínicos, por no medir “efectividad inmunológica”, o no medir los resultados en salud de los criterios de inclusión; **b) se incluyen 17 ensayos clínicos o estudios de extensión de ensayos clínicos** porque cumplen con el criterio “efectividad inmunológica” con vacunas frente a meningococo B (12-28), y **c) ningún ensayo clínico cumple con ninguno de los resultados en salud.**

De los 9 artículos obtenidos con el primer motor tras aplicar el filtro “Observational study”: **a) se excluyen 8** por no ser estudios de cohortes, por no medir “efectividad inmunológica”, o no medir los resultados en salud de los criterios de inclusión; y **b) se incluye 1 estudio de cohortes (29)** porque mide casos de enfermedad meningocócica B.

De los 35 artículos obtenidos con el segundo motor tras aplicar el filtro “Publication dates” de 1-jun-2016 a 8-mar-2019: a) **se incluyen 2** por tratarse de informes de farmacovigilancia u otro sistema de registro de reacciones adversas por vacunas contra meningitis B en la práctica clínica (30,31); y b) **se excluyen 33** por no cumplir con los criterios del apartado incluidos.

De los 37 artículos obtenidos con el tercer motor sin aplicar el filtro: a) **se excluyen directamente 26** por no ser estudios de coste-efectividad; y b) **se excluyen los 11** restantes, pues aun siendo estudios de coste-efectividad, ninguno basa el efecto en la reducción real de casos de Enf MenB con la vacuna, ya sea un “después frente a antes” o “frente a un control”, asumiendo en su lugar como efectividad el de la variable intermedia “% de vacunados con título > 1:4 mediante hSBA”, o haciendo suposiciones de lo que podría ser, pero sin haberlo comprobado. Estos 11 estudios los listamos al final en el **cuadro 1**.

Posteriormente, siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes), de los estudios analíticos incluidos hemos resumido en las columnas de la **tabla 5** la denominación del estudio clínico, la población de estudio, la intervención, la comparación y los resultados que importan a los usuarios, o los padres que les representan. Simultáneamente hemos graduado la validez de la evidencia con el sistema GRADE (32) de los ensayos clínicos en la **tabla 6**, y del estudio de cohortes en la **tabla 7**. Proporcionamos suplementos en evalmed.es para ver estas tablas con más nitidez.

RESULTADOS DE LAS VARIABLES DE BENEFICIO CON VACUNAS FRENTE AL MENINGOCOCO B

A) ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA B

1º Procedente de ensayos clínicos: No hemos encontrado ningún dato en nuestra revisión.

2º Procedente de estudios de cohortes: Sólo hemos encontrado datos en un estudio retrospectivo de base nacional, de Parikh et al (29), que midió el efecto de la vacuna de meningococo B tetravalente (4CMenB) en la población de 0 a 1 años de Inglaterra en 2015 tras el programa nacional de vacunación, frente a los riesgos basales de Inglaterra del período 2011-2014 sin vacuna.

Casos de Enfermedad meningocócica B: informaron 37/año (10+2 meses) en vacunados vs 63,42/año en no vacunados (que se obtiene de reducir en un -14% por la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario); RR 0,58 (0,40-0,85); RAR 0,01% (0,01% a 0,002%); **NNT 13.834 (7.814 a 54.026) en un año**, y potencia del 75%. Hemos estimado MODERADA la validez de esta evidencia, como justificamos en la **tabla 7**.

Mostramos exhaustivamente los cálculos en la **tabla 8**, con su correspondiente una hoja de información al usuario (o su representante) en las **tablas 9.a y 9.b**.

B) MORTALIDAD POR ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA, MORTALIDAD POR ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA B, MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA.

No hemos encontrado ningún ensayo clínico ni estudio de cohortes que informe de la asociación entre la vacuna y ningún tipo de mortalidad.

C) SECUELAS EN LOS SUPERVIVIENTES DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA B.

No hemos encontrado ningún ensayo clínico ni estudio de cohortes que informe de la reducción de secuelas en los supervivientes de enfermedad meningocócica B.

EFFECTOS ADVERSOS GRAVES¹ Y MODERADOS

1º Procedentes de los estudios de cohortes: No hemos encontrado ningún dato en nuestra revisión.

2º Procedentes de los ensayos clínicos: Por la conveniencia de complementarlos con el apartado siguiente, se comentan conjuntamente en la discusión.

3º Procedentes de los estudios de farmacovigilancia

1) Bryan 2018: En el Reino Unido, desde el 1 de septiembre de 2015 hasta el 31 de mayo de 2017, aproximadamente 1,2 millones de niños de 2 a 18 meses recibieron aproximadamente 3 millones de dosis de 4CMenB. Se recibieron 902 informes de sospechas de reacciones adversas a través del plan de tarjeta amarilla del Reino Unido, de los cuales 366 (41%) estaban relacionados con reacciones locales y 364 (40%) relacionados con fiebre. El único hallazgo inesperado fue que 160 informes de reacciones locales describieron un nódulo persistente en el lugar de la inyección, generalmente sin otros síntomas locales. Hubo 55 (6%) informes de convulsiones, con una proporción observada/esperada ajustada por edad de 0,13 (IC 95%: 0,10-0,17). Los análisis ecológicos encontraron tasas similares de convulsiones dentro de los 7 días de la inmunización de rutina en los períodos anteriores y posteriores a la introducción de 4CMenB, con una proporción observada/esperada de 1,30 (IC 95% 0,56-3,00) a la edad de 2 meses, 1,53 (0,49-4,74) a la edad de 4 meses y 1,26 (0,69-2,32) a la edad de 12 meses. De los 902 informes, tres (<1%) fueron de la enfermedad de Kawasaki (proporción observada/esperada de 1,40, IC 95% 0,29-4,08) y tres (<1%) de síndrome de muerte súbita del lactante dentro de 3 días de vacunación en niños de 2 a 4 meses, 0,44 (0,12-1,14) (30).

2) Harcourt 2018: Tras el comienzo del programa de vacunación infantil con 4CMenB en el Reino Unido las consultas por fiebre en Atención Primaria relacionadas con todas las vacunas administradas entre 7 y 10 semanas de edad, fueron 1,58 veces más que en los dos años anteriores, RR 1,58 (1,22-2,05). Y en el tramo de 15-18 semanas de edad, 1,47 veces más, RR 1,47 (1,17-1,86). No hubo diferencias significativas en los niños de 0 a 6 ó de 11 a 14 semanas. La diferencia entre después y antes de la introducción de la vacuna 4CMenB en el Reino Unido se estimó en 1825 consultas más al año por fiebre relacionada con todas las vacunas administradas (31).

RESULTADOS DE LAS VARIABLES INTERMEDIAS CON VACUNAS FRENTE AL MENINGOCOCO B

TÍTULOS DE ANTICUERPOS FUNCIONALES TRAS ADMINISTRACIÓN DE 4CMenB Y SU DURACIÓN EN EL TIEMPO

Seis ensayos clínicos de nuestra revisión (20-25) informan que tras 1 mes de la administración de la última dosis de vacuna 4CMenB se eleva el porcentaje individuos con títulos hSBA de anticuerpos protectores (como mínimo 1:4) frente a los 4 antígenos (fHbp, NadA, NHBA y PorA1.4): **a)** 3 dosis de 4CMenB a bebés, frente a la vacunación rutinaria, Gossger 2012 (20); **b)** 3+1 dosis de 4CMenB a bebés, con y sin paracetamol, frente a vacuna MenC, Prymula 2014

¹ La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

(21); **c**) 2 dosis de 4CMenB a adolescentes, después frente a antes de la administración, Perrett 2015 (22); **d**) 2 dosis de 4CMenB a adolescentes, frente a la vacuna cuadrivalente MenACWY, Lee 2016 (23); **e**) 2+1 ó 3+1 dosis de 4CMenB a bebés, después frente a antes de la administración, Matinón 2017 (24); y **f**) 3+1 dosis de 4CMenB a bebés, frente a la vacunación rutinaria, Chui 2018 (25).

Tres estudios de extensión de ensayos clínicos de nuestra revisión (26-28) informan que los anticuerpos postvacunales son, en general, de corta duración, y que para elevar el porcentaje de individuos con títulos protectores hace falta una nueva dosis de recuerdo (booster): **a**) 4 dosis de 4CMenB a bebés (2, 4, 6 y 12 meses), antes frente a después de una 5ª dosis (a sus 40-44 meses), Snape 2013 (26); **b**) 3 dosis de 4CMenB a bebés (2, 4 y 6 meses ó 2, 3 y 4 meses), antes frente a después de una 4ª dosis (a sus 12, o 24 o 36 meses), Snape 2016 (27); y **c**) 2 dosis de 4CMenB a niños (12 meses), antes frente a después de una 3ª dosis (a sus 48 meses), Sadarangani 2017 (28). Esto significa que, debido a la corta vida media de alguno de los anticuerpos postvacunales, se desconoce la duración de la protección y, por tanto, la necesidad de administrar periódicamente dosis de recuerdo (6).

La validez de la evidencia de estos ensayos clínicos para esta variable intermedia es BAJA o BAJA-MODERADA, como mostramos en la **tabla 6**.

TÍTULOS DE ANTICUERPOS FUNCIONALES TRAS ADMINISTRACIÓN DE MenB-FHbp Y SU DURACIÓN EN EL TIEMPO

Cinco ensayos clínicos de nuestra revisión (29-33) informan que tras 1 mes de la administración de la última dosis de vacuna MenB-FHbp se eleva el porcentaje individuos con títulos hSBA de anticuerpos protectores: **a**) 3 dosis de MenB-FHbp a adolescentes, después de la 3ª dosis frente a 3ª dosis de Suero salino, utilizando 8 cepas de MenB, que expresan variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), Richmond 2012 (29); **b**) 3 dosis de MenB-FHbp a toddlers de 18 meses, después de la 3ª dosis frente a 3ª dosis de VHA, utilizando cepas A05 y B02 de MenB, que expresan variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), Marshall 2012 (30); **c**) 3 dosis de MenB-FHbp a adolescentes, después de la 3ª dosis frente a 3ª dosis de Twinrix, utilizando cepas A05 y B02 de MenB, que expresan variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), Nissen 2013 (31); **d**) 3 dosis de MenB-FHbp + Suero salino a adolescentes, después de la 3ª dosis frente a 3ª dosis de vacuna VPH + Suero salino, utilizando 4 cepas de MenB que expresan variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), Senders 2016 (32); y **e**) 3 dosis de MenB-FHbp a adolescentes, después de la 3ª dosis frente a 3ª dosis de vacuna VPH o de Suero salino, utilizando 14 cepas de MenB que expresan variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), Ostergaard 2017 (33).

En cuanto a duración de la respuesta de los anticuerpos postvacunales, un ensayo clínico de nuestra revisión informa lo siguiente: 3 dosis de MenB-FHbp a adolescentes, tras 6, 12, 24 y 48 meses después de la 3ª dosis y de la 3ª dosis de Suero Salino, utilizando 4 cepas (A22, A56, B24 y B44) de MenB que expresan variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), Marshall 2017 (34). En las tres primeras cepas el porcentaje de individuos que mantiene el título de anticuerpos protectores tras 48 meses es del 55% con la vacuna frente al 30% con Suero salino, y en la cuarta cepa 30% frente a 12%. Al igual que con la vacuna 4CMenB, la vida media de los anticuerpos postvacunales es corta (6).

La validez de la evidencia de estos ensayos clínicos para esta variable intermedia es BAJA o BAJA-MODERADA, como mostramos en la **tabla 6**.

DISCUSIÓN

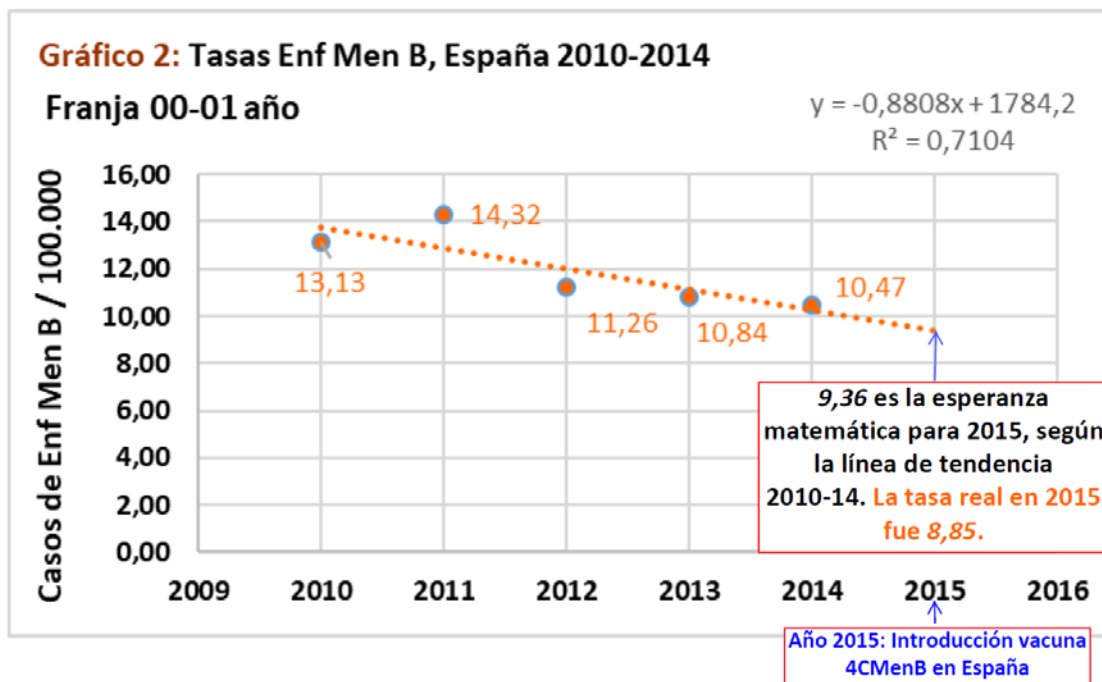
1º Beneficios (reducción de los riesgos basales)

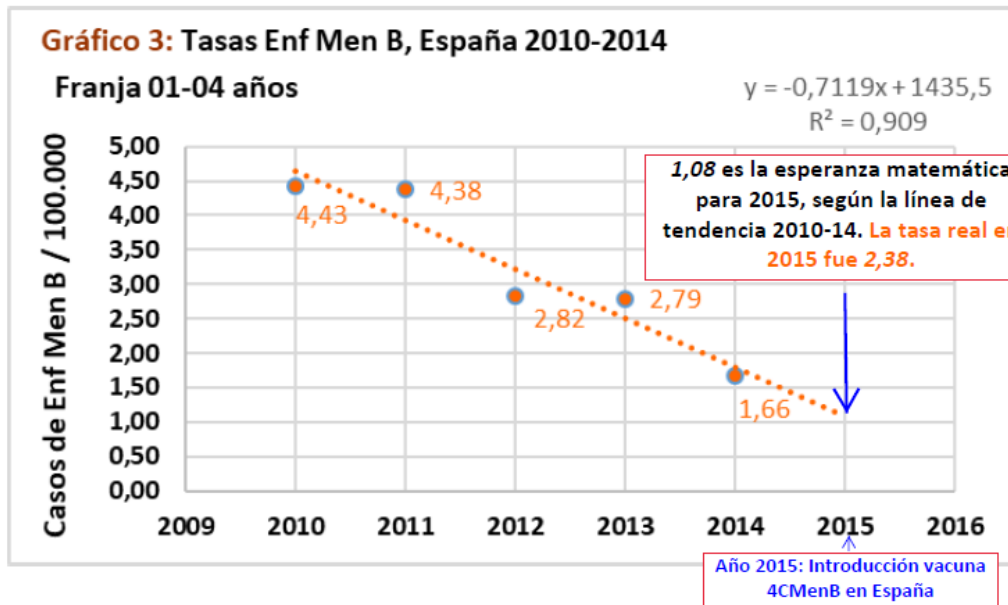
Aunque varios países han introducido la 4CMenB para vacunación infantil con fondos públicos (Irlanda, Italia, Lituania y Australia Meridional), solamente se han publicado las estimaciones del efecto de la vacuna del Reino Unido (32), cuya significación práctica más aproximada es de un **NNT 13.834 (7.814 a 54.026) en un año**. Sin embargo, tres años después no se han publicado datos concluyentes del efecto que abarquen todo el periodo.

De la vacuna MenB-FHbp, la única experiencia postcomercialización en la vida real proviene de su uso con ocasión de brotes epidémicos en ambientes cerrados.

Respecto a España, no disponemos de ningún dato sobre resultados en salud asociados con las vacunas. No obstante, practicando una extrapolación con los datos de Parikh et al, hemos estimado los casos esperables en España en 2015 si se hubiera aplicado el mismo programa nacional de dos dosis de vacuna 4CMenB, tomando como riesgo basal en España la media del período 2011-14, según los datos proporcionados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, del Instituto de Salud Carlos III. La estimación teórica sería de una tasa teórica de 7 casos de enfermedad meningocócica B/ 100.000 esperables en 2015, si hubiera habido un programa de vacunación similar al de Inglaterra, frente la tasa real de 12,1 habida como promedio anual en el período prevacunacional 2011-14, RR 0,58 (0,4-0,85); RAR 0,01% (0% a 0,01%); **NNT 19.729 (13.810 a 55.240) por año**, como puede verse en la **tabla 9**. La validez del dato de esta extrapolación es BAJA, pues además de la limitación de tratarse de una comparación teórica, también la distribución de las cepas puede ser distinta entre España e Inglaterra en el mismo período. A pesar de ello, con una cobertura de vacunación aproximada del 12,8% de la población de edad 0 a 1 año en España (33), hubo realmente una tasa de 8,85 casos de enfermedad meningocócica B/100.000, es decir una diferencia entre la tasa real y la teórica de 1,85.

Otra aproximación, en lugar de calcular el promedio anual, es estimar la esperanza matemática para 2015 según la tendencia de 2010 a 2014 de España. De esta manera, para la franja de 0 a 1 años, la esperanza matemática teórica para 2015 sería una tasa de 9,36, como mostramos en el **gráfico 2**, muy cercana a la tasa real de 8,85 con la mencionada cobertura de vacunación del 12,8%. Y para la franja de 1 a 4 años, la esperanza matemática teórica para 2015 sería una tasa de 1,08, siendo la real de 2,38 (**gráfico 3**).





2º Riesgos añadidos (aumento de los riesgos basales)

Las varias fuentes de heterogeneidad de los ensayos clínicos e informes de farmacovigilancia no permiten la combinación de los datos para practicar metaanálisis, de modo que los efectos adversos hasta hoy sólo se pueden describir narrativamente. Y de los datos descriptivos de nuestra revisión destacan como no descartables por las vacunas: **a)** frecuencia alta de fiebre $\geq 38^\circ$, aparte de las reacciones locales de dolor, induración, y eritema; **b)** frecuencia baja de insomnio, irritabilidad, cefalea, convulsiones, síntomas gastrointestinales; y **c)** muy baja frecuencia de enfermedad de Kawasaki (asociación, de la que no ha podido establecerse causalidad).

3º Tomar el título hSBA como variable subrogada de los resultados en salud de beneficiarios

La autorización de comercialización de las dos vacunas frente a meningococo B actuales (la tetravalente 4CMenB, y la bivalente MenB-FHbp) se ha basado en la medición del título de anticuerpos séricos inducidos por las vacunas que es bactericida *in vitro*, mediante la hoy estandarizada prueba hSBA, considerando esta variable como subrogada. Pero el término “subrogado/a” debería ser aplicado después de la demostración de un alto valor predictivo positivo (y negativo) de la variable intermedia frente a la variable de resultado final (gold estándar), lo cual constituye la práctica del método inductivo de la ciencia. Hasta que no sea conocida esta demostración fáctica la variable debe ser considerada intermedia, y sólo presuntamente subrogada. Hasta hoy, la primera y única oportunidad de la demostración ha sido el estudio retrospectivo de Parikh et al (29), pero los autores no proporcionan esos datos inmunológicos. Aunque la situación ideal hubiera sido disponer de los títulos de los casos y no casos en vacunados y no vacunados, si hubiéramos contado al menos con los títulos de los casos de vacunados y no vacunados, habríamos podido estimar el valor predictivo positivo. La subrogación, por tanto, aún sigue sin estar probada, lo cual no permite que ésta sea la premisa mayor de un razonamiento científico, si pretendemos extraer como conclusión verdadera que el título hSBA es equivalente al resultado en salud. En efecto, en los razonamientos hipotético deductivos utilizados en la verificación científica, para que la conclusión sea válida y verdadera, la premisa principal ha de ser verdadera, ya sea categórica o probabilísticamente.

Obsérvese, sin embargo, que las fichas técnicas de ambas vacunas incurren en una falacia en una frase que constituye la razón fundamental de la eficacia clínica. La frase aludida

dice: “La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha **deducido** demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna (ver sección de Inmunogenicidad)”.

No dispondremos de premisa mayor para una deducción mientras no se llegue antes inductivamente a una demostración probabilística como, por ejemplo: “Un 90% de 365.570 niños de 0 a 12 meses de edad con título sérico $\geq 1:4$ ha demostrado experimentalmente reducir los casos en un 54% (IC 95%, 6% a 78%) durante 1 año”.

Además de ello, las pruebas experimentales han mostrado que, debido a la corta vida media de alguno de los anticuerpos postvacunales, se desconoce la duración de la protección y, por tanto, la necesidad de administrar periódicamente dosis de recuerdo (18-20,26).

Y, por otra parte, hay pruebas que apuntan a un efecto bajo de la vacuna sobre el transporte nasofaríngeo del meningococo B, lo cual reduce la confianza en la protección comunitaria de la 4CMenB (34) y de la MenB-FHbp (35).

CONCLUSIONES

A) BENEFICIOS (RIESGOS EVITADOS) Y RIESGOS AÑADIDOS

1º Enfermedad meningocócica B

1. La vacuna 4CMenB, con una validez de evidencia moderada, se ha asociado con una reducción relativa del riesgo del 42% de casos de enfermedad meningocócica B frente a la vacunación en niños de 0 a 12 meses de edad del Reino Unido. Con el riesgo basal promedio del Reino Unido de los 4 años previos a la introducción de la vacuna, el número necesario a vacunar (NNV) para evitar un caso de enfermedad meningocócica B fue 13.834 (7.814 a 54.026) en un año. Con una validez de evidencia baja, extrapolando esa reducción del riesgo relativo al riesgo basal de España en los cinco años previos a la introducción de la vacuna en la edad 0 a 12 meses, se obtendría un NNV 19.729 (13.810 a 55.240) en un año. A día de hoy no hay ningún dato experimental ni observacional de un período de observación mayor, ni de otro tramo de edad, sobre casos de enfermedad meningocócica B.

2. Ninguna publicación científica hasta hoy ha ofrecido ninguna prueba de la eficacia de la vacuna MenB-FHbp sobre la reducción de casos de enfermedad meningocócica B.

2º Demás resultados en salud de beneficio: Respecto a los demás resultados en salud de beneficio buscados en nuestra revisión, no hay ningún dato experimental ni observacional con 4CMenB ni con MenB-FHbp, a saber: mortalidad por todas las causas, mortalidad por enfermedad meningocócica B, ni secuelas.

2º Resultados en salud de daños añadidos y efectos adversos: De los datos descriptivos de nuestra revisión destacan como no descartables por las vacunas: **a)** frecuencia alta de fiebre $\geq 38^\circ$, aparte de las reacciones locales de dolor, induración, y eritema; **b)** frecuencia baja de insomnio, irritabilidad, cefalea, convulsiones, síntomas gastrointestinales; y **c)** muy baja frecuencia de enfermedad de Kawasaki (asociación, de la que no ha podido establecerse causalidad).

B) INCONVENIENTES: Tiempo y recursos de los padres para acudir a los centros de sanitarios para que se administren a sus hijos las dosis de vacunas. Desconocimiento del período de protección de sus hijos con las dosis y refuerzos administrados.

C) COSTES: Las tres dosis por niño al Precio de Venta al Público (PVP) suponen 415 euros para 4CMenB. Los Servicios de Salud, con o sin la intermediación del Ministerio de Sanidad, compran a Precio de Venta del Laboratorio (PVL) y además con rebajas de cuyos datos no disponemos.

Excede de los medios y objetivos de esta revisión calcular los costes directos de asistencia sanitaria y hospitalización estimados en vacunados y no vacunados, así como de los costes indirectos de la campaña sanitaria de vacunación, de los que afectan a los padres, y de otros.

REFERENCIAS

1. Goicoechea Sáez M, Fullana Montoro AM, Momparler Carrasco P, Redondo Gallego MJ, et al. Evolución de la enfermedad meningocócica en población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Efectividad de la vacunación antimeningocócica A+B. Rev Esp Salud Publica. 2003 Jan-Feb;77(1):125-42.
2. Rivero-Calle I, Vilanova-Trillo L, Pardo-Seco J, on behalf of the MENDICOS Research Network. The Burden of Pediatric Invasive Meningococcal Disease in Spain (2008-2013). Pediatr Infect Dis J. 2016 Apr;35(4):407-13.
3. Grupo de trabajo vacunación frente a EMI (GT-EMI), coordinado por Aurora Limia. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Aprobado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 7-mar-2019, y Comisión de Salud Pública 14-mar-2019. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8.
5. Durrheim DN, Reingold A. Modifying the GRADE framework could benefit public health. J Epidemiol Community Health. 2010 May;64(5):387.
6. Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill’s criteria for causation. J Epidemiol Community Health 2011 May;65(5):392-5.
7. Las calculadoras para variables dicotómicas y para variables continuas, con sus instrucciones, están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora_rar_y_nnt_por_incid_acumuladas_desde_hr_y_desde_ma.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls
8. Test exacto de Fisher, disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
9. RevMan versión 5.3. Centro Cochrane. URL: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
10. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
11. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
12. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, et al of the European MenB Vaccine Study Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. JAMA. 2012 Feb 8;307(6):573-82.
13. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). Hum Vaccin Immunother. 2014 Jul;10(7):1993-2004.
14. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. Vaccine. 2015 Sep 22;33(39):5217-24.
15. Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea—A randomised trial. Vaccine. 2016 Feb 24;34(9):1180-6.
16. Martín-Torres F, Safadi MAP, Martínez AC, Marquez PI, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. Vaccine. 2017 Jun 16;35(28):3548-3557.
17. Chiu NC, Huang LM, Willemsen A, Bhusal C, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. Hum Vaccin Immunother. 2018 May 4;14(5):1075-1083.
18. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. CMAJ. 2013 Oct 15;185(15):E715-24.

19. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, et al. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Apr;35(4):e113-23.
20. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ.* 2017 Oct 16;189(41):E1276-E1285.
21. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD et al. Study Investigators. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2012 Aug;12(8):597-607.
22. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, Jiang Q, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy toddlers aged 18-36 months: a phase 1 randomized-controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Oct;31(10):1061-8.
23. Nissen MD, Marshall HS, Richmond PC, et al. A randomized, controlled, phase ½ trial of a Neisseria meningitidis serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Apr;32(4):364-71.
24. Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Bernaola-Iturbe E, et al. A randomized, phase ½ trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of bivalent rLP2086 meningococcal B vaccine in healthy infants. *Vaccine.* 2014 Sep 8;32(40):5206-11.
25. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine.* 2016 Mar 14;34(12):1465-71.
26. Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, et al. Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 May;35(5):548-54.
27. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, Jiang Q, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jan;17(1):58-67.
28. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017 Dec 14;377(24):2349-2362.
29. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2775-2782.
30. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Jun;2(6):395-403.
31. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine.* 2018 Jan 25;36(4):565-571.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008 May 3;336(7651):995-8.
33. Aurora Limia Sánchez, Silvia Rivera Ariza, Laura Sánchez-Cambronero Cejudo y M^a del Mar Andreu Román. Utilización de la vacuna Bexsero en España en 2016. Aprobado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones el 8-feb-2017, y Comisión de Salud Pública el 9-feb-2017. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Centro de Publicaciones NIPO: 680-18-104-7.
34. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics.* 2015 May;135(5):798-804.
35. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadianian KV, on behalf of the Rhode Island Meningococcal Carriage Evaluation Team. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016. *Clin Infect Dis.* 2017 Apr 15;64(8):1115-1122.

Cuadro 1: Motivos de la exclusión de estudios que resultaron dudosos tras la primera criba de estudios que aparentemente cumplían los criterios de inclusión.

Se excluyen los 11 estudios de coste-efectividad siguientes porque ninguno basa el efecto en la reducción real de casos de Enf MenB con la vacuna, ya sea un “después frente a antes” o “frente a un control”, asumiendo en su lugar como efectividad el de la variable intermedia “% de vacunados con título > 1:4 mediante hSBA”, o haciendo suposiciones de lo que podría ser, pero sin haberlo comprobado.

† Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, et al. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 May;9(5):1129-38.

† Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine.* 2013 May 28;31(23):2638-46.

† Tu HA, Deeks SL, Morris SK, Strifler L, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine.* 2014 Sep 22;32(42):5436-46.

† Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ.* 2014 Oct 9;349:g5725.

† Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PLoS One.* 2015 Apr 13;10(4):e0123383.

† Izquierdo G, Torres JP, Santolaya ME, Valenzuela MT, Vega J, Chomali M. Cost-effectiveness analysis of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in hypothetical epidemic situation in a middle-income country. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(4):875-83.

† Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine.* 2016 Apr 27;34(19):2240-50.

† Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int J Public Health.* 2016 Jul;61(6):683-692.

† Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine.* 2016 Jun 17;34(29):3412-9.

† Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Aug 2;12(8):2148-2161.

† Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine.* 2017 Jan 5;35(2):208-211.

Tabla 5.a: Esquema PICO de la Revisión GRADE de vacunas vacunas contra meningococo B [Actualizado a 8-mar-2019]										
Ensayo clínico	20120208-ECA 1m, nif 2m 3d [4CMenB vs Rutin], +HSBA, Gossger (12)	20140731-ECA 1m, nif 2m 4d [4CMenB [con vs sin paracet], +HSBA, Prymula (13)	20150922-ECA 1m, ado 2d [4CMenB [desp vs ant], +HSBA, Perrett (14)	20160224-ECA 1m, ado 2d [4CMenB vs MenACWY], +HSBA, Lee (15)	20170615-ECA 1m, nif 2m 4CMenB, HSBA tras 3d, Martinson (16)	20180504-ECA 1m, nif 2m, 4d [4CMenB vs Vacu], +HSBA, Chiu (17)	20131015-ECA 4m, nif 2m, [4CMenB vs no], HSBA=4dosis, +tras 1m Sd. Snape (18)	20160430-Ext ECA 4-6m 4CMenB[3d vs 0] a 12m desp vs ant [1 vs 1], Snape (19)	20171016-Ext ECA 12-24 4CMenB[2d vs 0] a 48m desp vs ant [1 vs 1], Sadarangani (20)	
P (población en el inicio)	Nº participantes por grupo (Intervención / Control)	1885 (1571 / 314)	558 (188 4CMenB vs 184 4CMenB+Paracetamol vs 186 MenC)	344 con 4CMenB en dos lotes (170 Lote 1 y 174 Lote 2)	264 (176 / 88)	754 bebés de 2 a 6 meses (grupos G1, G2, y G3) y 404 niños de 2-10 años (grupo G4)	225 (150 / 75)	113 (70 procedentes de ECAs vacunados con 4 dosis 4CMenB a los 12 m / 43 emparejados sin vacunar)	1799 (1497 procedentes de ECAs vacunados con 3 dosis 4CMenB a los 4-6 m / 302 emparejados sin vacunar)	332 (123 procedentes de ECAs vacunados con 2 dosis 4CMenB los 12-24 m / 209 emparejados sin vacunar)
	% sexo femenino	no informa	39-47%	45%	43%	46 a 50%	48%	50%	55% vs 47%	
	País, región	Bélgica, UK, Chequia, Alemania, Italia, España	Chequia, Italia, Hungría, Chile, Argentina	Australia y Canadá	Corea	Brasil, Perú, Hungría y España	Taiwan	Reino Unido	Reino Unido, Rep Checa, Alemania, Bélgica, Italia y España	Rep Checa, UK, España e Italia
	Edad en primovacación	2 meses	2 meses	13,7 años	13,5 años	2 a 6 meses en G1, G2, y G3 // 2-10 años en G4	2 meses	en este estudio de extensión tomamos por "primovacación" los 40 meses edad.	en este estudio de extensión tomamos por "primovacación" los 12 meses edad.	en este estudio de extensión tomamos por "primovacación" los 48 meses edad.
	Edad en refuerzo después de la primovacación	no dosis refuerzo	12 meses edad	no dosis refuerzo	no dosis refuerzo	a sus 11 meses en G1, G2 y G3; y dos meses tras 1ª dosis en G4	12 meses edad	41 meses (40-44)	12 meses (subgrupo 1), 18 meses (subgrupo 2), ó 24 meses (subgrupo 3)	53 meses (51-56)
	% de sanos	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
% enfermedades previas (clasificación CIE)	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	
I	Intervención (I): tipo de vacuna meningocócica B	3 dosis 4CMenB (Bexsero)	3+1 dosis 4CMenB (Bexsero)	2 dosis 4CMenB (Bexsero)	2 dosis 4CMenB (Bexsero)	3+1 dosis 4CMenB (Bexsero) en dos grupos (G1, G2), 3+1 en un grupo (G3), y 1+1 en un grupo (G4)	3+1 dosis 4CMenB (Bexsero)	Después de a) 1 ó 2 dosis 4CMenB a aquellos con ya 4 dosis a sus 12 meses; ó b) 1+1 dosis a los no vacunados.	Después de a) 1 dosis 4CMenB a aquellos con ya 3 dosis a sus 4-6 meses; ó b) 1 dosis a los no vacunados.	Después de a) 1 dosis 4CMenB a aquellos con ya 2 dosis a sus 12-24 meses; ó b) 1 dosis a los no vacunados.
C	Control (C): Vacuna de control, Placebo o No intervención	Vacunación de rutina (7vPnC, DTaP, Polio, Hib)	184 vac 4CMenB+Paracet y 186 MenC	No grupo control para nuestro análisis, que mide todos después frente a antes	Vacuna MenACWY	No grupo control para nuestro análisis, que mide todos después frente a antes	Vacunación de rutina: DTaP, Polio, Hib, 13vPnC, HepB, Triple Viruela, Varicela	Antes de a) 1 ó 2 dosis 4CMenB a aquellos con ya 4 dosis a sus 12 meses; ó b) 1+1 dosis a los no vacunados.	Antes de a) 1 dosis 4CMenB a aquellos con ya 3 dosis a sus 4-6 meses; ó b) 1 dosis a los no vacunados.	Antes de a) 1 dosis 4CMenB a aquellos con ya 2 dosis a sus 12-24 meses; ó b) 1 dosis a los no vacunados.
O (Outcomes: resultados)	Tiempo de seguimiento para las variables de resultados en salud									
	Mortalidad por cualquier causa									
	Mortalidad por Enfermedad Meningocócica									
	Mortalidad por Enfermedad Meningocócica B									
	Hospitalización (o incidencia) por Enfermedad Meningocócica	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan
	Hospitalización (o incidencia) por Enfermedad Meningocócica B									
	Secuelas por Enfermedad Meningocócica B (Incapacitantes o no incapacitantes)									
	Tiempo de seguimiento para las variables de seroconversión	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes	28 meses (desde los 12 a los 40 meses)	6, 12 ó 18 meses (desde 4-6 a los 12, ó 18, ó 24 meses)	36 meses (desde los 12 a los 48 meses)
	Método para medir los anticuerpos funcionales	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA	Títulos Ac suero mediante hSBA
	Anticuerpos funcionales en suero tras la primovacación					Tr ≥ 1.4, tras 1ª dosis, fHbp, NadA y PorA: 99-100% en los 4 grupos; NHBA: G1 59%, G2 49%, G3 77% y G4 95%.	Tr ≥ 1.5, tras 1ª dosis, frente a fHbp, NadA, PorA y NHBA: 100%, 100%, 79% y 59% / < 8%, < 8%, < 8%			
Anticuerpos funcionales en suero tras la última dosis	Tr ≥ 1.5, tras 3ª dosis, frente a 3 cepas: 79-100% vs 4-10%	Tr ≥ 1.5, tras 3ª dosis: 100% (fHbp), 99% (NadA), 78% (NZOMV sin paracet) y 73% (NZOMV con paracet). Sólo informa Tr bajos con MenC	Tr ≥ 1.5, tras 3ª dosis, NadA (99%), fHbp (100%) y 70-79% (PorA). En baseline, con cero dosis, < 7% para los 3 antígenos.	Tr ≥ 1.4, tras 2ª dosis, NadA (99%), fHbp (100%) y 70-79% (PorA). En baseline, con cero dosis, < 7% para los 3 antígenos.						
Anticuerpos funcionales en suero tras la dosis de refuerzo	No dosis refuerzo	Tr ≥ 1.5, tras dosis refuerzo, 100% (fHbp) (NadA) y 88% (NZOMV no especif si paracet si/no)	No dosis refuerzo	No dosis refuerzo	Tr ≥ 1.4, tras dosis refuerzo, fHbp, NadA y PorA: 99-100% en los 4 grupos; NHBA: G1 84%, G2 88%, G3 87%.	Tr ≥ 1.5, tras dosis refuerzo, frente a fHbp, NadA, PorA y NHBA: 99%, 99%, 94% y 92% / < 13%, < 13%, < 13%	Tr ≥ 1.4, a los 40 meses de edad: 1) En grupo vacunados: a) antes de la dosis de refuerzo 25%, 38%, 5% y 0% para NHBSA, fHbp, NadA y PorA; y b) tras una dosis de refuerzo, 86-100% para todos los antígenos salvo para NHBA. 2) En grupo control no vacunados: tras una dosis 89-100% para todos los antígenos salvo para 69% para NHBA.	Tr ≥ 1.5, a los 12 meses de edad: 1) Antes de la dosis de refuerzo: a) para fHbp: 57-85% en grupo vacunados frente al 13% en grupo no vacunados; b) para NadA: 84-100 vs 4%; c) para PorA: 18 vs 0%; d) para NHBA: 62% vs 60%. 2) Tras una dosis de refuerzo: en el grupo vacunados: 100%, 100%, 70-100% y 90-295% para fHbp, NadA, PorA y NHBA.	Tr ≥ 1.5, a los 48 meses de edad: 1) Antes de la dosis de refuerzo: a) para fHbp: 9-11% en grupo vacunados frente al 1% en grupo no vacunados; b) para NadA: 84-100 vs 4%; c) para PorA: 18 vs 0%; d) para NHBA: 62% vs 60%. 2) Tras una dosis de refuerzo: en el grupo vacunados: 100%, 100%, 70-100% y 90-295% para fHbp, NadA, PorA y NHBA.	
Tiempo de seguimiento para las variables de efectos adversos	durante los 8-10 meses de estudio	7 días y otra revisión durante los 10 meses de seguimiento	7 días y otra revisión durante los 3 meses de seguimiento	7 días y otra revisión durante los 3 meses de seguimiento	7 días	7 días	7 días	7 días	7 días	
Efectos adversos graves (**)	20 (1,3%) vs 1 (0,3%) imputables a las vacunas // 4 convulsiones, 2 hipotónicos, 1-2 Kawasaki, 6 fiebre necesita hospital, 1 meningitis atípica, 1 distrofia retiniana, 1 sinovitis transitoria cadera, 1 pérdida transitoria audición, 1 apnea transitoria.	7% en cada grupo (sin describirlos), ninguno relacionado con la medicación. Entre éstos no hubo muertes ni convulsiones febriles o no febriles.	1 mononucleosis infecciosa (lote 2), no relacionada con la medicación.	no encontraron ninguno grave	De los 45 registrados, 3 relacionados con la vacuna: 2 plexia, 1 artritis idiopática juvenil. Ninguna muerte.	De los 9% vs 11% registrados, ninguno se relacionó con las medicaciones.	1 otitis media seguida de linfoadenitis en el grupo control, que se consideró no relacionado con la vacuna	De los 70 registrados en 58 niños, no pudo descartarse en 3 la relación con las medicaciones: 1 en el grupo de vacunados (epilepsia) y 2 en grupo no vacunados (uno con retraso en el habla y aprendizaje, y otro con convulsiones-neumonía atípica)	No pudo descartarse la relación con la medicación en 3 con hospitalización en el control: 1 crup; 1 gastroenteritis con fluidoterapia; 1 lesión craneal.	
Efectos adversos moderados	Fiebre > 38: 26-41% 4CMenB sola vs 23-36% Vacutina solas.	41% con 4CMenB vs 37% con 4CMenB+Paracetamol vs 38% con MenC (sin describirlos), relacionados con la medicación.	98% con reacción local y dolor (15% intenso), Fiebre > 38: 4%. Malgria 64%. Cefalea 48%. Fatiga 47%.	Relacionados con la medicación: 17% vs 3%. // Fiebre > 38: 9% vs 2%. Visitas al médico: 26% vs 23%.	Fiebre > 38: 36-55% de todos los bebés; llanto inusual 34-60%; somnolencia 25-58%; irritabilidad 31-52%.	Fiebre > 38: 44-51% vs 8-17%; irritabilidad 52-79% vs 22-44%; linfoadenitis 25% vs 29%, rash 4% vs 7%, Paracetamol 74% vs 62%.	5 al 40% informan somnolencia, vómitos, diarrea, irritabilidad, cefalea, artalgia, rash fiebre	Fiebre en 30-45% en ambos grupos tras 1ª dosis a sus 12 meses de edad	Fiebre > 38: 21% vs 12%; Atención médica para la fiebre 9% vs 2%. Somnolencia e irritabilidad: 39% vs 36%	

Abreviaturas: PICO: Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; 4CMenB: vacuna tetravalente contra 4 antígenos de meningococo B; MenB-FHbp: vacuna bivalente contra 2 antígenos de meningococo B; Tit: títulos o volúmenes de suero en volúmenes de suero salino; VHA: vacuna hepatitis A; VHB: vacuna hepatitis B; MenC: vacuna meningococo C; MenACWY: vacuna meningococos A, C, W, Y, 13 ó 7vPnC: vacuna neumocócica fren

(**) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalia congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Tabla 5.b (continuación): Esquema PICO de la Revisión GRADE de vacunas vacunas contra meningococo B [Actualizado a 8-mar-2019]

Ensayo clínico		20120507-ECA 1m, adol 3d [4 dosis MenB-FHbp vs SSalin], +HSBA. Richmond (21)	20120507-ECA 1m, told 18m 3d [4 dosis MenB-FHbp vs HepA], +HSBA. Marshall (22)	20130430-ECA 1m, adol 3d [MenB-FHbp vs Twinrix], HSBA 69-95 vs Opc. Nissen (23)	20160531-ECA 1m, adol 3d [MenB-FHbp vs SSalin], +HSBA con y sin VPH. Senders (24)	20171214-ECA 1m, ado y adult, 3d [MenB-FHbp vs Plac], +HSBA. Ostrgaard (25)	20170131-ECA 4y, adol 3d [MenB-FHbp vs SSalin], HSBA 55-20 vs 30-12pc. Marshall (26)	20140908-ECA 14d, niñ 2m 1d [20 ó 60 MenB-FHbp], 64 y 90pc fiebr. Martinon (27)	20160314-ECA 1m, adol y adult, 3d [MenB-FHbp vs HepA], +React =EA. Ostrgaard (28)
P (población) en el inicio	Nº participantes por grupo (Intervención / Control)	539 (418 / 121)	99 (67 / 32)	127 (106 / 21)	2483 (1982 / 501)	Adolescentes 3596 (2698 / 898); Adultos 3304 (2480 / 824)	250 (170 / 80)	46 (32 / 14)	5884 (3796 / 1908)
	% sexo femenino	52%		54%	34%	Adolescentes 49%; Adultos 59%	45% vs 52%	48%	52%
	País, región	Australia, Polonia, España	Australia	Australia	Estados Unidos	Canadá, Chequia, Finlandia, Alemania, Italia, Polonia, UK, USA,	Australia, Polonia y España	España	Australia, Chile, Rep. Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Alemania, Lituania, Polonia, España, Suecia y USA.
	Edad en primovacuna	14 años [rango, 11-18]	2 años	10 años [rango 8-14]	13,6 años	Adolescentes 14 años; Adultos 21 años	15 años	2 meses	17,4 (10-26 años)
	Edad en refuerzo después de la primovacuna	no dosis refuerzo	no dosis refuerzo	no dosis refuerzo	no dosis booster	no dosis refuerzo	no dosis refuerzo	no dosis refuerzo	no dosis refuerzo
	% de sanos	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	% enfermedades previas (clasificación CIE)	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos	todos sanos
I	Intervención (I): tipo de vacuna meningocócica B	3 dosis MenB-FHbp (Trumenba) de cada una de 60, 120 y 200 mcg	3 dosis MenB-FHbp (Trumenba) de cada una de 20, 60 y 200 mcg	4 dosis MenB-FHbp (Trumenba) de cada una de 20, 60 y 200 mcg	3 dosis MenB-FHbp (Trumenba)	3 dosis MenB-FHbp (Trumenba)	3 dosis MenB-FHbp (Trumenba) de 120 mcg en la segunda etapa (de nuestro interés)	1 dosis MenB-FHbp (Trumenba) de cada una de 20 y 60 mcg + Vacunación de rutina	3 dosis MenB-FHbp (Trumenba)
C	Control (C): Vacuna de control, Placebo o No intervención	Suero salino	VHA	Twinrix (VHA+VHB)	VPH y Suero salino	Adolescentes: VHA y Suero salino; Adultos: Suero salino	Suero salino	Vacunación de rutina: DTaP, Polio, Hib; 13vPnC, HepB, Triple Vírica, MenC, Rotavirus	VHA (0-6m) + Suero salino (2m)
O (outcomes: resultados)	Tiempo de seguimiento para las variables de resultados en salud								
	Mortalidad por cualquier causa	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan	no informan
	Mortalidad por Enfermedad Meningocócica								
	Mortalidad por Enfermedad Meningocócica B								
	Hospitalización [o incidental] por Enfermedad Meningocócica								
	Hospitalización [o incidental] por Enfermedad Meningocócica B								
Secuelas por Enfermedad Meningocócica B [Incapacitantes o no incapacitantes]									
Tiempo de seguimiento para las variables de seroconversión	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes	48 meses			
Método para medir los anticuerpos funcionales	Títulos Ac suero mediante HSBA	Títulos Ac suero mediante HSBA	Títulos Ac suero mediante HSBA	Títulos Ac suero mediante HSBA	Títulos Ac suero mediante HSBA	Títulos Ac suero mediante HSBA			
Anticuerpos funcionales en suero tras la primovacuna									
Anticuerpos funcionales en suero tras la última dosis	Tít 1: 7 a 1:8, tras 3ª dosis, frente a 8 cepas: 69-100% vs 1-5%	Tít ≥ 1:4, tras 3ª dosis, frente a 3 cepas: 61-83% vs no informa del control	Tít ≥ 1:4, tras 3ª dosis, frente a 2 cepas: 69-95% vs 0%	Tít ≥ 1:8, tras 3ª dosis: A56 (98,9% vs 99,4%), B24 (90,5% vs 92,6%) y B44 (82,7% vs 85,7%). Tít ≥ 1:16, tras 3ª dosis, A22 (94% vs 96,3%)	Tít ≥ 1:8, tras 3ª dosis: A56 (98,9% vs 99,4%), B24 (90,5% vs 92,6%) y B44 (82,7% vs 85,7%). Tít ≥ 1:16, tras 3ª dosis: A22 (94% vs 96,3%)	Tít ≥ 1:4, 48 meses después de la 3ª dosis, 55% en grupo vacuna (frente a cepas A22, A56, B24) y 30% en grupo suero salino (frente a una cepa). En la cuarta cepa B44: 30% vs 12%.	no se realiza en este estudio	no se realiza en este estudio	
Anticuerpos funcionales en suero tras la dosis de refuerzo	No dosis refuerzo	No dosis refuerzo	No dosis refuerzo	No dosis refuerzo	No dosis refuerzo	No dosis refuerzo			
Tiempo de seguimiento para las variables de efectos adversos	7 días	22 días	13 días	7 días	7 días y otra revisión durante los 6 meses de seguimiento	48 meses	7 días	30 días	
Efectos adversos graves (**)	2 (0,5%) vs 0 (0%) relacionados con la vacuna: 1 ftofobia y 1 anafilaxia	3 (4,5%), de los cuales dos relacionados con la vacuna, vs 2 (6,3%)	Relacionados con las vacunas: 1 (1%), Hosp por celulitis y recuperado, vs 0%	4 a 6% infección respiratoria, cefalea, dolor en lugar de inyección, fiebre <40º	Se detallan en el suplemento: Adolese 1,98% vs 2,5%; Adult 1,34% vs 1,34%	5% vs 3%. Ninguno relacionado con el tratamiento.	6 sujetos (27%) con 8 eventos graves, ninguno relacionado con la medicación: 4 bronquitis, 2 infección del tracto urinario, 1 bronquiolitis, 1 meningitis aséptica (que se retiró del estudio).	Se informó de 1,6% vs 2,5%, de los cuales infecciones o infestaciones fueron 0,5% vs 0,7%. También se informó aborto espontáneo, ideación suicida, depresión y asma.	
Efectos adversos moderados	44,7% vs 44,6% /// Infecc Resp Trasto Super: 15% vs 16,5%;	Fiebre >38º: 40% vs 0% /// Infecc Resp Trasto Super: 53-64% vs 75%;	Fiebre >38º: 32% vs 14%; Fiebre > 38º: 32% vs 14% /// Infecc Resp Super: 50% vs 52%; Cefalea 42% vs 57%	Fiebre >38º: Adole 10% vs 5%; Adult 4% vs 2%; Cefalea: Adole 67 vs 53%; Adult 59% vs 48%, y más en suplemento	Fiebre >38º 60-80% vs 20%. Somnolencia 22-30% vs 14%.	Náuseas 0,1% vs 0%; Dolor extremidad 0,1% vs 0,1%. Necesitaron atención médica 29% vs 29%			

Abreviaturas: PICO: Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; 4CMenB: vacuna tetravalente contra 4 antígenos de meningococo B; MenB-FHbp: vacuna bivalente contra 2 antígenos de meningococo B; Tít: títulos o volúmenes de suero en volúmenes de suero salino; VHA: vacuna hepatitis A; VHB: vacuna hepatitis B; MenC: vacuna meningococo C; MenACWY: vacuna meningococo ACWY.

(**) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Tabla 6.a: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.									
Ensayo clínico	20120208-ECA 1m, nli 2m 3d [4CMenB vs Rutin], +hSBA. Gossger (12)	20140731-ECA 1m, nli 2m 4d 4CMenB [con vs sin paracet], +hSBA. Prymula (13)	20150922-ECA 1m, adol 2d 4CMenB [desp vs ant], +hSBA. Perrett (14)	20160224-ECA 1m, ado 2d [4CMenB vs MenACWY], +hSBA. Lee (15)	20170615-ECA 1m, nli 2m 4CMenB, hSBA tras 3d. Martinon (16)	20180504-ECA 1m, nli 2m, 4d [4CMenB vs VacRut], +hSBA. Chiu (17)	20181015-ECA 4m, nli 2m, [4CMenB vs no], hSBA +4dosis, +tras 1m 5d. Snape (18)	20180430-Ext ECA 4-6m 4CMenB [3d vs 0] a 12m desp vs ant [1 vs 1]. Snape (19)	20171016-Ext ECA 12-24 4CMenB [2d vs 0] a 48m desp vs ant [1 vs 1]. Sadarangani (20)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	si (desde un sitio central por Novartis)	si (desde un sitio central por Novartis)	es contingente para nuestro análisis, que mide todos después vs antes.	si (desde un sitio central por GSK)	es contingente para nuestro análisis, que mide todos después vs antes.	si (desde un sitio central)	no, a los voluntarios de un ECA vacunados a los 12 m se les emparejan voluntarios sin vacunar a los 12 m edad	si, asignándose 497-481-257 (Interv) y 246 control	no; a los voluntarios de un ECA vacunados a los 12-24 m se les emparejan voluntarios sin vacunar con 12-24 m
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	no procede	no procede	no procede	no procede	no procede	no procede	no procede	no procede	no procede
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	no informa	si (edad, sexo, peso y raza / etnia)	si sujeto es casi igual después vs antes	si (edad, sexo, peso y raza / etnia)	si (edad, sexo, peso y raza / etnia)	no informa	si (edad, sexo y raza / etnia)	si (edad y ausencia de enfermedad)	si (edad, sexo, peso, altura y raza)
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los profesionales que aplican la vacuna?:	no	no	es contingente para nuestro análisis	si / no	es contingente para nuestro análisis	no (es open-label)	no	no	no
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	si para los sueros en laboratorios de Novartis	no	es contingente para nuestro análisis	observer-blind, pero no informa que "observer" está cegado	es contingente para nuestro análisis	no informa	no	no	no
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad?:	si	no informa	no informa, siendo abandonos 13% en ambos lotes	no informa, siendo abandonos 1% vs 0%	no informa, siendo abandonos 4% en los grupos G1, G2, G3, y 2% en G4	no informa, siendo abandonos 5% en ambos grupos	no	no	no
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	si	no informa	es contingente para este análisis	no informa	es contingente para este análisis	no informa	estimamos que sí	no	no
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP):	ITT	no informa	no informa	no informa	no informa	no informa	ITT	no informa	no informa
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	si	no informa	no informa	no informa	no informa	no informa	si	no informa	no informa
Financiación:	Novartis, GSK	Novartis, GSK	Novartis, GSK	Novartis, GSK	Novartis, GSK	Novartis, GSK	Novartis, GSK	Novartis, GSK	Novartis, GSK
Conflictos de intereses:	9 de los 17 pagos de Novartis y otros varios laboratorios de vacunas. El financiador participa en el diseño, recolección, análisis y comentarios en manuscrito.	2/7 honorarios GSK, Pfizer, etc y 4/7 empleados a tiempo completo Novartis. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.	Mayoría miembros estudio recibido fondos investigación, dietas, conferencias, asesoramiento de GSK, Pfizer y otros más. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.	Investigador principal y 7 más declaran no conflictos de intereses. Los 5 restantes son empleados de Novartis/GSK. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.	Investigador principal y 3 más han recibido pagos de Novartis/GSK y/u otros. Tres son empleados de Novartis/GSK. Tres sin conflictos. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.	Investigador principal y 1 más han recibido pagos de Novartis/GSK y/u otros. Los 5 restantes son empleados de Novartis/GSK. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.	Investigador principal y 1 más han recibido pagos de Novartis/GSK y/u otros. Tres son empleados de Novartis/GSK. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.	Investigador principal y 11 más han recibido pagos de Novartis/GSK y/u otros. Los 4 restantes son empleados de Novartis/GSK. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.	Investigador principal y 8 más han recibido pagos de Novartis/GSK y/u otros. Dos son empleados de Novartis/GSK. Uno sin conflictos. No informa del papel del financiador en diseño e implementación del estudio.
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	MODERADA	MODERADA-BAJA	BAJA	MODERADA-BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA
Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos									
Los eventos analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.
Anticuerpos funcionales en suero mediante hSBA	MODERADA	MODERADA-BAJA	BAJA	MODERADA-BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA
Efectos adversos graves	MODERADA	MODERADA-BAJA	BAJA	MODERADA-BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA
Efectos adversos moderados	MODERADA	MODERADA-BAJA	BAJA	MODERADA-BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA
Mortalidad por cualquier causa	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final
Mortalidad por Enf Meningocócica Invasiva	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final
Mortalidad por Enf Men B	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final
Hospitalización (o incidencia) por Enf Meningocócica Invasiva	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final
Hospitalización (o incidencia) por Enf Men B	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final
Secuelas por Enf Men B	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final

Tabla 6.b (continuación): Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.								
Ensayo clínico	20120507-ECA 1m, adol 3d [4 dosis MenB-FHbp vs SSalin], +hSBA. Richmond (21)	20120507-ECA 1m, toid 18m 3d [4 dosis MenB-FHbp vs HepA], +hSBA. Marshall (22)	20130430-ECA 1m, adol 3d [MenB-FHbp vs Twintr], hSBA 69-95 vs Opc. Nissen (23)	20160531-ECA 1m, adol 3d [MenB-FHbp vs SSalin], +hSBA con y sin VPH. Senders (24)	20171214-ECA 1m, ado y adult, 3d [MenB-FHbp vs Plac], +hSBA. Ostergaard (25)	20170131-ECA 4y, adol 3d [MenB-FHbp vs SSalin], hSBA 55-20 vs 30-12pc. Marshall (26)	20140908-ECA 14d, niñ 2m 1d [20 ó 60 MenB-FHbp], 64 y 90pc fiebr. Martinon (27)	20160314-ECA 1m, adol y adult, 3d [MenB-FHbp vs HepA], +React =EA. Ostergaard (28)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	sí (desde un sitio central)	sí (desde un sitio central)	sí (desde un sitio central)	sí, asignándose 992 (Trum+VPH), 990 (Trum+SS) y 501 (VPH+SS)	sí, estratificando por país	sí, asignándose mediante un sistema interactivo de voz	sí (desde un sitio central)	sí
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	no procede	no procede	no procede	no procede	no procede	sí	no procede	no procede
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	no informa	sí (edad, sexo y raza / etnia)	sí	sí	sí (edad, sexo y raza / etnia)	sí (edad, sexo y raza / etnia)	no se reclutó a todos, por parada	¿sí?
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los profesionales que aplican la vacuna?:	no	no	sí / no	sí / no	sí / no	no	sí/no	no/no (observer blind)
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	sí	sí para los que asignan efectos adversos	sí	sí para los que asignan efectos adversos	sí para los que asignan efectos adversos	sí para los que asignan efectos adversos	sí para los que asignan efectos adversos	no/sí (observer blind)
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	se paró antes de lo proyectado	sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad?:	sí	no informa	no informa, siendo abandonos 4% vs 4%	no informa, siendo los abandonos 4,7% en ambos grupos	sí	no informa	no	no informa, siendo los abandonos 15% vs 13%
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	sí	no informa	no hubo pérdidas	no informan	no informan	no informa	no	58 pérdidas
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	ITT	no informa	no informa	no informan	ITT y PP	ITT	no	no
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	sí	no informa	no informa	no informan	estimamos que sí	estimamos que sí	no	no
Financiación:	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer
Conflictos de intereses:	Richmon y otros 6 de los 14 invest son miembros comités asesor Pfizer u otros, y recibieron pagos; los 7 restantes son empleados de Pfizer. El financiador participa en el diseño, recolección, análisis y redacción del artículo.	Marshall y otros 4 de los 11 invest son miembros comités asesor Pfizer y otros, y recibieron pagos; los 6 restantes son empleados de Pfizer. El financiador participa en el diseño, recolección, análisis y comentarios en manuscrito.	Nissen recibió pagos de Pfizer y otros, los 3 de los 8 invest tb y además son miembros comités asesor Pfizer; los 4 restantes son empleados de Pfizer. No informa del papel del financiador en diseño e implementación estudio.	Senders ha recibido fondos de Pfizer, los 11 restantes son empleados de Pfizer. No informa del papel del financiador en diseño e implementación estudio.	Ostergaard y 3 investigadores más son consultores de Pfizer y recibieron fondos, 14 de los 19 restantes son empleados Pfizer. El financiador participa en el diseño, recolección de los datos, y su análisis.	7/14 trabajan Pfizer, 6/14 investigadores EC y recibido fondos conferencias, viajes, etc de Pfizer, GSK, MSD y demás compañías. El financiador participa en el diseño, recolección, análisis y redacción del artículo.	Martinón y otros 2 más han recibido pagos desde Pfizer y/u otros, y los 3 restantes son empleados de Pfizer. No informa del papel del financiador en diseño e implementación estudio.	Ostergaard ha recibido pagos desde Pfizer, 7 son empleados de Pfizer, 2 declaran no conflictos. No informa del papel del financiador en diseño e implementación estudio.
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA-BAJA	MODERADA	MODERADA	BAJA	BAJA
Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos								
Los eventos analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.	Buscados como variable primaria o secundaria: 1) Ac funcionales hSBA; y 2) EA inmediatos. /// No buscados: Resultados en salud.
Anticuerpos funcionales en suero mediante hSBA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA-BAJA	MODERADA	MODERADA	No se analiza	No se analiza
Efectos adversos graves	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA-BAJA	MODERADA	MODERADA-BAJA	BAJA	BAJA
Efectos adversos moderados	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA-BAJA	MODERADA	MODERADA-BAJA	BAJA	BAJA
Mortalidad por cualquier causa								
Mortalidad por Enf Meningocócica Invasiva								
Mortalidad por Enf Men B	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final	No investigan ningún resultado en salud final
Hospitalización [o incidencia] por Enf Meningocócica Invasiva								
Hospitalización [o incidencia] por Enf Men B								
Secuelas por Enf Men B								

ESTUDIOS QUE OFRECEN DATOS DE LAS VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD

Tabla 7.a: Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios retrospectivos cuya objetivo es estimar un beneficio en salud.		
		EstRet, Parikh 2016, 4CMenB vs no, -EnfMenB (29)
Población (expuestos y NO expuestos)	Nº expuestos / Nº NO expuestos	312.616 en 2015 / 4 cohortes equivalentes de 2011-14
	Ambito	Reino Unido
	Registradas mediante BD primarias o secundarias	BD poblacionales secundarias
	Datos que se obtienen por encuesta	Ninguno
Características sociodemográficas y clínicas (expuestos y NO expuestos)	Edad, expuestos / NO expuestos	2, 3 y 4 meses / 2, 3 y 4 meses
	% varones, expuestos / NO expuestos	No informa.
	Diagnósticos o condiciones de los que se informa, expuestos vs NO expuestos	No informa.
Exposición en el grupo de expuestos	Inclusión	Registros de niños sin enfermedad meningocócica B del Reino Unido entre 8 y 26 semanas de edad dentro del período junio a diciembre de 2015.
	Expuestos a	Dos dosis de vacuna 4CMenB.
	Cobertura exposición	% Cobertura: a) con la 1ª dosis: 94,2%; b) con la 1ª + 2ª dosis: 85,5%.
	Datos obtenidos de	Registro ImmForm, un sistema en línea utilizado por Public Health England para recopilar la cobertura de vacunas para algunos programas nacionales de inmunización, cuyo porcentaje de cobertura tiene validez alta.
	Validez de la evidencia de la exposición	ALTA. No encontramos motivos para rebajarla.
NO exposición en los grupos de NO expuestos	Inclusión concurrente (en el mismo año 2015 que la cohorte de expuestos)	Registros de niños sin enfermedad meningocócica B del Reino Unido entre 8 y 26 semanas de edad dentro del período junio a diciembre de 2015.
	Inclusión en los 4 años previos a la introducción de la vacuna	Cohortes equivalentes, emparejadas por edad y sexo, de los 4 años previos a la introducción de 4CMenB en el calendario vacunal; es decir: 2011, 2012, 2013 y 2014.
	NO expuestos	Ninguna dosis de vacuna 4CMenB.
	Cobertura NO exposición concurrente	El complementario hasta el 100% de la cobertura de expuestos.
	Cobertura NO exposición en años previos	100% de NO exposición en 2011 a 2014, pero los autores no aportan datos de posibles vacunaciones en la medicina privada desde agosto de 2014, año en el que se autorizó la comercialización de la vacuna por la EMA.
	Datos obtenidos de	Registro ImmForm, un sistema en línea utilizado por Public Health England para recopilar la cobertura de vacunas para algunos programas nacionales de inmunización.
	Validez de la evidencia de NO exposición en el mismo año 2015 que la cohorte de expuestos	BAJA. Rebajamos la graduación porque no se aportan datos de los individuos en riesgo no vacunados en 2015.
Validez de la evidencia de NO exposición en los 4 años prevacunales 2011-2014	MODERADA. Rebajamos la graduación porque no se aportan datos de posibles vacunaciones en la medicina privada desde agosto de 2014, año en el que se autorizó la comercialización de la vacuna por la EMA.	
Abreviaturas: n.i.: no se informa; 4CMenB: vacuna tetravalente contra meningococo B; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.		

ESTUDIOS QUE OFRECEN DATOS DE LAS VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD (Cont.)

Tabla 7.b (continuación): Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios retrospectivos cuya objetivo es estimar un beneficio en salud.		
		EstRet, Parikh 2016, 4CMenB vs no, -EnfMenB (29)
(././.)		
Con el evento de análisis (expuestos y NO expuestos)	Variable de análisis	Casos de enfermedad meningocócica B.
	Registro del evento	La Unidad de Referencia Meningocócica (MRU) de PHE ofrece un servicio nacional para la confirmación, agrupación y caracterización de aislamientos meningocócicos invasivos. El MRU también proporciona pruebas de PCR gratuitas de muestras clínicas de pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica invasiva en el Reino Unido.
	Período de demora (tiempo inmortal)	Se descartan los casos de Enf MenB que suceden dentro de los 14 días tras la administración de la dosis de vacuna 4CMenB.
	Algún método de validación de los registros frente al diagnóstico certificado	No procede, porque sólo se toman como casos de Enf MenB que los se han registrado como consecuencia del diagnóstico de laboratorio.
	Validez de la evidencia del evento	ALTA. No encontramos motivos para rebajarla.
Asociación entre "la exposición y evento en 2015" frente a "la NO exposición y el evento en los 4 años prevacunales 2011 a 2014"	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Para controlar cualquier confusión por edad y fecha del evento, para cada caso de MenB, la cobertura de la vacuna se estimó para todos los bebés en Inglaterra que nacieron el mismo mes y a una edad de 14 días menos que la edad del caso.
	Medidas del efecto crudas	Eventos 37/año (10+2 meses) en vacunados vs 73,75/año en no vacunados; RR 0,50 (0,36-0,71).
	Además corregido en la tendencia por	Para corregir la declinación en la tendencia de Enf MenB entre 2011 a 2014 y 2015, se compara la incidencia de Enf MenB en los niños de 1 a 5 años (supuestamente no vacunados) entre 2011 a 2014 y 2015. La reducción del 14% se aplica al OR inicialmente obtenido entre la cohorte de vacunados en 2015 y las 4 cohortes equivalentes de 2011 a 2014.
	Medidas del efecto corregidas	Eventos 37/año (10+2 meses) en vacunados vs 65,42/año no vacunados (que se obtiene de reducir en un 14% por la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario.); RR 0,50 (0,40-0,65)
	¿Gradientes dosis-respuesta?	No procede en este estudio.
Validez de la evidencia de la asociación entre "la exposición y evento en 2015" frente a "la NO exposición y el evento en los 4 años prevacunales 2011 a 2014".	MODERADA. Justificamos el ascenso en la graduación por: 1) La validez alta de la exposición, y moderada del evento; y 2) La corrección por la declinación en la incidencia de Enf MenB entre 2015 y 2011-2014. No estimamos más ascenso por: a) no especificar si las cohortes equivalentes no contienen enfermedad meningocócica B antes de los dos meses de edad; b) no disponer de más variables de confusión conocidas (estado de salud de los bebés); y c) no poder descartar la posible influencia de otras variables de confusión no introducidas en el modelo, o desconocidas.	
Asociación entre "la exposición y evento en 2015" frente a "la NO exposición y el evento en 2015":	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Para controlar cualquier confusión por edad y fecha del evento, para cada caso de MenB, la cobertura de la vacuna se estimó para todos los bebés en Inglaterra que nacieron el mismo mes y a una edad de 14 días menos que la edad del caso.
	Medidas del efecto crudas	Sin aportar los eventos en ambos grupos, informan un RR 0,17 (0,05-0,76)
	Además corregido en la tendencia por	No corrige.
	Medidas del efecto corregidas	No informa porque no corrige.
	¿Gradientes dosis-respuesta?	No procede en este estudio.
Validez de la evidencia de la asociación entre "la exposición y evento en 2015" frente a "la NO exposición y el evento en 2015".	BAJA. No estimamos más ascenso por: a) validez de evidencia de la exposición baja; b) no disponer del número de eventos ni del número de sujetos en riesgo no vacunados.	
Abreviaturas: n.i.: no se informa; 4CMenB: vacuna tetravalente contra meningococo B; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.		

Tabla 8: Efectividad de la vacuna de meningococo B tetravalente (4CMenB) en la población de 0 a 1 años de Inglaterra en 2015 tras el programa nacional de vacunación, frente a los riesgos basales de Inglaterra del período 2011-2014 sin vacuna, tras la corrección del -14% (por la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario).

	% casos/año promedio de la población de Inglaterra de 0-1 años, en 2015 tras programa de vacunación nacional	% casos/año promedio de la población de Inglaterra de 0-1 años, en el período 2011-2014 sin vacuna tras corrección del -14% por la declinación de la incidencia	Medidas del efecto POR AÑO calculadas a partir de los datos obtenidos en el EstRet de Parikh et al, 2016 (29).			
			RR (IC 95%) (#)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	Potencia
Casos de enfermedad meningocócica B	37/365570 (0,0101%)	63/365570 (0,0173%) (*)	0,58 (0,39-0,88)	0,01% (0,01% a 0,002%)	13834 (7814 a 54026)	75,08%
Mortalidad por enfermedad meningocócica B	no podemos estimarla porque no proporcionan datos					

(#) Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2775-82.

(*) Datos estimados en razón de que la cohorte es equivalente (de ahí el denominador 365.570) y que el promedio de casos en 2011-14 fue 75,73 (de ahí que aplicando el -14% a los 75,73, obtenemos 63,43).


Tabla 9.a: Hoja de información al usuario o su representante (Fact Box)		
		
Vacuna tetravalente contra meningococo B, 4CMenB, en niños de 0 a 12 meses de edad, según los datos obtenidos por Parikh et al, tras su estudio retrospectivo del programa de vacunación nacional en el Reino Unido (29).		
Número esperable de eventos en niños de 0 a 12 meses de edad del Reino Unido, tras el estudio retrospectivo de Parikh et al, que compara el año del programa de vacunación nacional (2015) frente al promedio de los previos cuatro años prevacunales (2011-14), corregidos por su tendencia matemáticamente esperable (*).		
	De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB	De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, NO EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB
Beneficios (personas que padecen un evento)		
Casos de Enfermedad meningocócica B	10	17
(*) Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2775-2782.		


Tabla 9.b: Hoja de información al usuario o su representante (Fact Box)		
		
Vacuna tetravalente contra meningococo B, 4CMenB, en niños de 0 a 12 meses de edad, según los datos obtenidos por Parikh et al, tras su estudio retrospectivo del programa de vacunación nacional en el Reino Unido (29).		
Número esperable de niños de 0 a 12 meses del Reino Unido que permanecen sin evento , tras el estudio retrospectivo de Parikh et al, que compara el año del programa de vacunación nacional (2015) frente al promedio de los previos cuatro años prevacunales (2011-14), corregidos por su tendencia matemáticamente esperable (*).		
	De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB	De cada 100.000 niños de 0 a 12 meses, NO EXPUESTOS al programa nacional de vacunación con 4CMenB
Beneficios (personas que permanecen sin evento)		
Casos de Enfermedad meningocócica B	99.990	99.983
(*) Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2775-2782.		

Tabla 9: Efecto esperable de la vacuna de meningococo B tetravalente (4CMenB) en la población de 0 a 1 años de España en 2015 si hubiera habido vacunación nacional, tomando los riesgos basales de España del período 2011-2014 sin vacuna, y aplicándoles los Riesgos Relativos correspondientes obtenidos desde el EstRetr de Parikh et al, 2016 (#).

	% casos/año promedio de la población española de 0-1 años, esperable en el período 2015 si hubiera habido vacunación nacional	% casos/año promedio de la población española de 0-1 años, en el período 2011-2014 sin vacuna	Medidas del efecto POR AÑO calculadas a partir de los RR obtenidos en el EstRet de Parikh et al, 2016 (#).			
			RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RAR (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) por año
Casos de enfermedad meningocócica B	0,007%	0,0121% (*)	0,58 (0,4-0,85) (**)	42% (15% a 60%)	0,01% (0% a 0,01%)	19729 (13810 a 55240)
Mortalidad por enfermedad meningocócica B	no podemos estimarla	0,0011% (*)	no proporcionan datos			

(#) Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2775-82.

(*) Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III.

(**) RR obtenido por Parikh et al, tras la corrección del -14% (por la declinación entre la incidencia cruda observada en 2015-16 en niños de 1 a 5 años y la esperable matemáticamente en 2015-16 como función de tendencia de 2011 a 2014 en ese grupo etario).